



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАКАЗ

N 182

13.04.2007

м.Київ

**Про затвердження Клінічних
протоколів**

На виконання п.22 заходів Національної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги та лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004-2008 роки, затвердженої постановою Кабінету Міністрів України від 4 березня 2004 року № 264 та програми "Подолання епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні", яка реалізується за рахунок коштів гранту Глобального фонду боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити „Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків" та „Клінічний протокол з антиретровірусного лікування та здійснення медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію" (далі - Протоколи), додаються.

2. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, начальнику управління охорони здоров'я та курортів Вінницької обласної держадміністрації, начальникам головних управлінь охорони здоров'я Дніпропетровської, Львівської, Харківської обласних державних адміністрацій, начальникам Головного управління охорони здоров'я та медицини катастроф Черкаської і управління охорони здоров'я та медицини катастроф Одеської, начальникам управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, начальникам Головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київського та управління охорони здоров'я Севастопольської міських державних адміністрацій довести Протоколи до відома медичних працівників лікувально-профілактичних закладів, що надають медичну допомогу хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Термін виконання: до 30 квітня 2007 року.

3. Вважати такими, що втратили чинність „Клінічний протокол лікування опортуністичних інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД" та „Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей" затверджені наказом МОЗ України від 12 грудня 2003 року № 580 „Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД".

4. Вважати таким, що втратив чинність „Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків" затверджений наказом МОЗ України від 12 грудня 2003 року № 580 „Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД" за виключенням розділу „Постконтактна профілактика" зазначеного Клінічного протоколу.

5. Контроль за виконанням наказу покласти на Першого заступника Міністра Орду
О.М.

Міністр

Ю.О.Гайдаєв

ЗАТВЕРДЖЕНО

наказом МОЗ України

від 13.04.2007 № 182

Клінічний протокол з антиретровірусного лікування та здійснення медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію

Клінічний протокол щодо лікування та медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію та СНІД, розроблений на основі Guidelines for a public health approach. World Health Organization. 2006.

Поширення ВІЛ-інфекції в Україні набуло епідемічного характеру, починаючи з середини 90-х років ХХ століття. Люди молодого, репродуктивного віку становлять більшість серед постраждалих від епідемії. У зв'язку зі зростанням кількості випадків ВІЛ-інфекції серед жінок збільшується кількість народжених ними дітей, в тому числі хворих на ВІЛ-інфекцію.

Пріоритетною стратегією боротьби з ВІЛ-інфекцією і СНІДом є профілактичний напрямок. Важливо проводити первинну профілактику зараження ВІЛ, виявляти ВІЛ-інфікованих вагітних, за допомогою антиретровірусних препаратів і раціональних способів ведення пологів попереджати передачу ВІЛ від матері до дитини. Однак не менш важливе значення відіграє попередження розвитку у ВІЛ-інфікованих дітей клінічних ознак СНІДу, поліпшення якості їх життя, підтримка здоров'я, віддалення смерті.

Проведення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) як мінімум трьома антиретровірусними (АРВ) препаратами - єдиний можливий спосіб повноцінного розвитку ВІЛ-інфікованих дітей. З огляду на масштаб епідемії ВІЛ-інфекції в Україні, питання про специфічне лікування стає не просто актуальним, а нагальною життєвою необхідністю потребою. Зростає кількість дітей, для яких ВААРТ є запорукою майбутнього. Допомога дітям, хворим на ВІЛ-інфекцію повинна стати пріоритетом в державних програмах лікування людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом.

Політика по відношенню до проведення АРТ у дітей в Україні базується на наступних принципах:

- Лікування АРВ препаратами повинно бути доступним і входити до складу стандартного пакету допомоги ВІЛ-інфікованим дітям.
- Комплекс допомоги дітям, народженим ВІЛ-інфікованими жінками, повинен включати:

- проведення профілактики перинатальної передачі ВІЛ (Зетапи)
 - ранню діагностику ВІЛ-інфекції (визначення ДНК ВІЛ методом ПЛР)
 - моніторинг фізичного та нервово-психічного розвитку
 - штучне вигодовування, що базується на принципах раціонального харчування
 - профілактику інфекційних захворювань
 - клініко-лабораторний моніторинг перебігу ВІЛ-інфекції
 - своєчасне призначення АРВ лікування та моніторинг його ефективності
 - лікування опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих станів.
- Дільничні педіатри (сімейні лікарі) здійснюють рутинне медичне спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми у тісному співробітництві з фахівцями центрів профілактики та боротьби зі СНІДом, що забезпечує якість диспансерного нагляду, наступність, послідовність дій, своєчасну оцінку прогресування захворювання, призначення і проведення АРТ.
 - Початок і проведення АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей здійснюються у відповідності до Клінічного протоколу з АРТ у дітей, затвердженого МОЗ України.
 - Клінічний протокол проведення АРТ у дітей базується на рекомендаціях ВООЗ, враховує специфічні особливості національної системи охорони здоров'я, доступність ліків, можливість контролю за проведенням терапії.
 - З появою нових науково обґрунтованих даних про антиретровірусні препарати, схеми лікування і моніторингу, при зміні матеріальних і технічних можливостей, протокол проведення АРТ у дітей повинен переглядатись та удосконалюватись.
 - Забезпечення якісними АРВ-препаратами повинно бути гарантованим та у достатній кількості.
 - Мультидисциплінарний (міжпрофесійний) підхід впровадження та здійснення АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей є запорукою досягнення ефективності лікування.

Завдання створення даного Клінічного протоколу полягає у забезпеченні усіх медичних працівників, що проводять АРТ дітям, системою знань, необхідних для впровадження стандартизованого підходу до здійснення АРТ дітям у лікувально-профілактичних закладах.

Цілі АРТ

- **Вірусологічна ціль:**
 - зниження вірусного навантаження до невизначального рівня на якомога більш триваліший термін часу;
 - зниження темпів прогресування ВІЛ-інфекції;
 - запобігання формуванню стійкості ВІЛ до АРВ-препаратів;

- обмеження циркуляції ВІЛ в популяції.
- **Імунологічна ціль:**
відновлення (реконституція) або збереження імунної системи (кількості CD4-лімфоцитів);
 - забезпечення нормального функціонування імунної системи, в першу чергу CD4-лімфоцитів;
 - зниження глибини ВІЛ-інфекційного процесу;
 - попередження розвитку опортуністичних інфекцій.
- **Клінічна ціль:**
 - збереження якості і подовження тривалості життя;
 - зменшення частоти і важкості захворювань;
 - забезпечення повноцінного фізичного, нервово-психічного та інтелектуального розвитку дитини.
- **Епідеміологічна ціль:** зниження частоти передачі ВІЛ, подолання епідемії.

Основні принципи АРТ

- Для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію використовується високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) – комбінація трьох і більше антиретровірусних препаратів, які призначаються одночасно.
- Застосування ВААРТ зменшує вірусне навантаження до невизначального рівня, запобігає розвитку стійкості ВІЛ до антиретровірусних препаратів .
- Монотерапія (лікування одним АРВ-препаратом) або бітерапія (лікування двома АРВ-препаратами) призводить до швидкого формування стійкості ВІЛ до АРВ- ліків, і тому **не застосовується**.
- Регулярний прийом АРТ перешкоджає розмноженню (реплікації) ВІЛ, але не знищує і не видаляє його з організму, тому ВІЛ-інфіковані люди повинні приймати АРВ-препарати протягом всього життя.
- Впровадження АРВ лікування призвело до трансформації ВІЛ-інфекції з прогресуючої невиліковної смертельної недуги в хронічне захворювання, що підлягає постійному лікуванню.

Антиретровірусні препарати

Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)

Механізм дії та особливості використання НІЗТ

- являють собою аналоги нуклеозидів, які конкурують із природними нуклеозидами в процесі зворотної транскрипції;
- є проліками, тобто неактивними лікарськими формами, для реалізації їх дії необхідна внутрішньоклітинна активація (фосфорилування);
- пригнічують активність ферменту – зворотна транскриптаза;
- режими з НІЗТ добре комбінуються з ІР та ННІЗТ;
- всім НІЗТ властиво пригнічувати фермент полімераза-γ, що забезпечує

реплікацію матричної ДНК, в якій закодована інформація про ферменти дихального ланцюга;

- пригнічення полімерази-γ, може призводити до мітохондріальної токсичності – пізніше (після 3-6 місяців терапії) ускладнення від застосування НІЗТ;
- активність НІЗТ, щодо здатності спричинення розвитку мітохондріальної токсичності: DDI > D4t > 3TC > ABC > TDF > FTC;
- AZT – слабкий інгібітор ферменту полімерази-γ, однак під час внутрішньоклітинної активації здатен перетворюватись на D4t;
- використання 2НІЗТ здатне призводити до кумулятивного ефекту щодо розвитку мітохондріопатій;
- комбінація двох НІЗТ входить до більшості протоколів АРТ та схем ВААРТ першого ряду;
- всі препарати групи НІЗТ, окрім DDI та FTC, випускаються у вигляді розчину для внутрішнього використання, що дозволяє оптимізувати режим дозування і використання їх у дітей;
- помірно активні до ВІЛ;
- поступове формування стійкості (резистентності) ВІЛ до препаратів цієї групи, за винятком ламівудину;
- серед представників класу обмежена крос-резистентність, за винятком 3TC і FTC.

Препарати групи НІЗТ

(Режим дозування див.: Додаток 3)

- Абакавір (ABC)
- Диданозин (DDI)
- Ламівудин (3TC)
- Ставудин (D4T)
- Азидотимідин (Зидовудин, AZT, ZDV)
- Емтрицитабін (FTC)

Комбіновані препарати групи НІЗТ

- Комбівір – AZT /3TC
- Тризівір – AZT /3TC/ABC

Найчастіше рекомендовані комбінації двох НІЗТ

AZT + 3TC

Переваги:

- накопичено найбільший клінічний досвід щодо застосування комбінації в педіатричній практиці;
- одна із найпотужніших комбінацій;
- комбінована таблетована форма – комбівір, застосування якої можливо у дітей старших за 10-12 років;
- можна приймати під час їжі.

Недоліки:

- AZT пригнічує функцію кісткового мозку та може спричиняти розвиток анемії, гранулоцитопенії;
- найчастіші побічні явища: нудота, блювання, головний біль та біль в животі;
- рідко може призводити до лактацидозу.

D4T + 3TC*Переваги:*

- накопичений помірний клінічний досвід щодо застосування комбінації в педіатричній практиці;
- призначається при анемії, тромбоцитопенії або у випадках розвитку мієлотоксичної дії на прийом AZT;
- можна приймати під час їжі.

Недоліки:

- D4T може викликати розвиток периферичної нейропатії, панкреатиту, лактацидозу, ліпоатрофії.

AZT + DDI*Переваги:*

- накопичений достатній клінічний досвід щодо застосування комбінації в педіатричній практиці;
- дітям, які можуть приймати жувальні таблетки «Відекс ЕС[®]», DDI призначається 1 раз на день;
- у комбінації з EFV дозу DDI зменшують на 25% ;
- слід уникати сумісного призначення з препаратами, що здатні викликати панкреатит та спричинити розвиток периферичної нейропатії, зокрема: пентамідин, етамбутол, етіонамід, ізоніазид, вінкристи́н;
- DDI приймається натще.

Недоліки:

- пригнічення функції кісткового мозку, особливо нейтропенії;
- можливість розвитку панкреатиту (навіть у випадках тривалого і благополучного застосування), щомісяця обов'язково визначається активність амілази крові; при підозрі на панкреатит препарат відмінюють і в подальшому не використовують в схемах ВАААРТ у даного пацієнта;
- можливість розвитку периферичної нейропатії і лактацидозу.

DDI + 3TC*Переваги:*

- добре переноситься, але досвід використання у дітей цієї комбінації є доволі обмеженим;
- призначається при анемії, тромбоцитопенії, або у випадках розвитку мієлотоксичної дії на приймання AZT;
- дітям, які можуть приймати жувальні таблетки «Відекс ЕС[®]», можливо призначати DDI один раз на день.

Недоліки:

- DDI приймають натще;
- може спричиняти розвиток периферичної нейропатії, панкреатиту, лактатацидозу.

Альтернативні комбінації двох НІЗТ**ABC + AZT***Переваги:*

- можна приймати під час їжі.

Недоліки:

- пригнічення функції кісткового мозку через приймання ZDV;
- реакція гіперчутливості на приймання ABC (в 1 – 5% пацієнтів у перші 6 тижнів приймання препарату).

ABC + 3TC*Переваги:*

- можна приймати під час їжі.

Недоліки:

- реакція гіперчутливості на приймання ABC.

D4T + DDI*Переваги:*

- накопичений достатній клінічний досвід щодо застосування комбінації D4T + DDI;
- комбінації властива висока вірусологічна ефективність, переноситься добре.

Недоліки:

- високий ризик розвитку нейротоксичності, гіперлактатемії і лактатацидозу, ліподистрофії;

Не рекомендовано використовувати комбінації двох НІЗТ**AZT + D4T**

- обидва препарати є аналогами тимідину, доведено їх конкурентний біохімічний антагонізм.

Нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази – тенофовір (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)*Переваги:*

- фосфорильований нуклеозид (нуклеотид), попередник ациклічного нуклеотидного аналога, не потребує внутрішньоклітинної активації;
- добре переноситься;
- активний проти вірусу гепатиту В;
- мітохондріальна токсичність нижча, ніж у інших НІЗТ;
- може призначатись 1 раз на день;
- формування стійкості ВІЛ до препарату - повільне;
- може прийматись під час їжі.

Недоліки:

- недостатній клінічний досвід застосування у дітей;

- може спричиняти розвиток нефропатії, остеопорозу та порушень росту кісток;
- не рекомендується дітям до 18 років;
- TDF потенціює токсичність DDI, при сумісному призначенні доза DDI зменшується до 250 мг на добу.

Комбінований препарат з TDF

Трувада: емтрицітабін + тенофовір (FTC + TDF).

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)

Механізм дії ННІЗТ

- Безпосередньо з'єднуються з активним центром зворотної транскриптази і блокують процес зворотної транскрипції;
- властива висока противірусна активність;
- стійкість ВІЛ до препаратів класу формується швидко, можлива після однократного прийому;
- між представниками класу спостерігається крос-резистентність;
- можна приймати під час їжі;
- найсерйозніше ускладнення – розвиток реакції гіперчутливості (висип на шкірі, включаючи синдром Стівенса – Джонсона) та гепатотоксичності (найчастіше на NVP).

Препарати групи ННІЗТ

(Режим дозування див.: Додаток 3)

- Невірапін (NVP)
- Іфавіренц (EFV)
- Делавірдин (DLV) – у дітей не застосовують, в Україні не зареєстрований.

Застосування препаратів ННІЗТ в схемах ВААРТ

NVP

Переваги:

- призначається дітям незалежно від віку;
- дітям раннього віку рекомендується лікарська форма у вигляді розчину для внутрішнього застосування;
- можна приймати під час їжі.

Недоліки:

- висип на шкірі, іноді сильно виражений, у важких випадках - синдром Стівенса–Джонсона;
- гепатотоксичність;
- ризик ускладнень зростає з віком дитини;
- не призначається дітям з вірусним гепатитом В або С, якщо рівень трансаміназ в 2 рази вищий за норму;
- ризик розвитку гепатотоксичності вищий ніж при застосуванні EFV;

- слід уникати призначення препарату сексуально активним дівчатам підліткового віку з рівнем CD4⁺-лімфоцитів більш, ніж 250/мкл.

EFV*Переваги:*

- можливо призначати 1 раз на день;
- можна приймати під час їжі, але виключається приймання жирної їжі.

Недоліки:

- EFV випускається у вигляді капсул, вміст капсули - речовина з неприємним смаком, який зменшується одночасним вживанням з виноградним соком, желе або киселем;
- призначають дітям у віці після 3 років;
- порушення з боку ЦНС (сонливість, безсоння, зниження уваги, порушення пам'яті, депресія, галюцинації, ейфорія) потребує призначення перед сном;
- немає даних про дозування EFV у дітей у віці до 3 років;
- не призначати сексуально активним дівчатам-підліткам, якщо вони, не використовують адекватні контрацептивні засоби або знаходяться у першому триместрі вагітності.

Інгібітори протеази (ІП)**Механізм дії ІП**

- ІП блокують протеазу ВІЛ, перешкоджають поділу специфічних білків (наприклад, p17, p24, p7), утворюють дефектні віріони, що не здатні інфікувати нові клітини.

Препарати групи ІП (Додаток 3)

- Ампренавір (APV)
- Атазанавір (ATV)
- Індінавір (IDV)
- Лопінавір/ритонавір (LPV/r)
- Нельфінавір (NFV)
- Ритонавір (RTV)
- Саквінавір (SQV)
- Фосампренавір (f-APV)

Найчастіше рекомендовано у складі ВААРТ**LPV/r***Переваги:*

- висока клінічна ефективність;

- випускається в капсулах та у розчині для внутрішнього застосування;
- ритонавір є бустером і забезпечує рівномірну цілодобову концентрацію в крові основної складової препарату – лопінавіру;
- менше за інші ІІІ залежить від одночасного приймання їжі.

Недоліки:

неприємний смакові властивості розчину для внутрішнього застосування; при призначенні необхідно враховувати взаємодії з іншими препаратами.

NFV

Переваги:

- випускається у таблетках та порошку для внутрішнього застосування;
- за умови неефективності, після відміни NFV, можна призначати ВААРТ з включенням іншого ІІІ.

Недоліки:

- може спричиняти розвиток діареї;
- необхідно приймати під час їжі, оскільки їжа виконує роль бестера для NFV;
- для забезпечення оптимальної дози необхідно приймати велику кількість порошку для внутрішнього застосування;
- недостатньо вивчено особливості фармакокінетики у дітей раннього віку;

Медичне спостереження ВІЛ-інфікованих дітей, які ще не ще не мають потреби в АРВТ

- Головна мета спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми:
 - контролювати стан здоров'я (клінічні та лабораторні показники)
 - своєчасно діагностувати та лікувати прояви ВІЛ-інфекції
 - вчасно визначати показання до початку АРТ
 - забезпечувати мультидисциплінарну підготовку дитини і батьків (опікунів) до АРТ.
- Планову клінічну та лабораторну оцінку стану здоров'я ВІЛ-інфікованих дітей у дітей до 1 року здійснюють кожен місяць, у дітей старше 1 року кожні 3 – 6 місяців. За необхідності (ознаки швидкого прогресування хвороби) періодичність клініко-лабораторної оцінки збільшується.
- Клініко-лабораторна оцінка стану здоров'я ВІЛ-інфікованої дитини віком до 1 року включає:

Контроль параметрів фізичного розвитку (маса тіла, довжина тіла, окружність голови, грудної клітки,	До 6 місяців – 1 раз на місяць 6 - 12 місяців – 1 раз на 3 місяці
---	--

товщина шкірної складки під лопаткою та на животі)	
Контроль набутих навиків (проводиться за участю дільничного педіатра/сімейного лікаря, невролога)	До 1 року – 1 раз на місяць
Нейросонографія	Одноразово до 6-місячного віку, частіше - за показаннями
УЗД черевної порожнини	Одноразово до 6-місячного віку, частіше - за показаннями
Рентгенографія грудної клітки	За показаннями
Електроенцефалографія	Дітям, які мали епізод(и) судом – 1 раз на рік, частіше - за призначенням невролога
Огляд очного дна	1 раз на рік, частіше - за показаннями
Консультація кардіолога	За показаннями
ЕКГ	За показаннями
Ехо КГ	За показаннями
Гематологічний аналіз	1 раз на 3-6 місяців, частіше - за показаннями
Загальний аналіз сечі	1 раз на 6 місяців; при застосуванні ТМП/СК в профілактичній дозі – 1 раз на 3 місяці; при застосуванні ТМП/СК в лікувальній дозі – кожні 5-7 днів
Біохімічні дослідження крові (АЛТ, АСТ, загальний білок, білкові фракції, лактат)	1 раз на 6 місяців, частіше - за показаннями
Копрограма	1 раз на 6 місяців, частіше - за показаннями
Внутрішньошкірний туберкуліновий тест	Кожні 6 місяців, поза планом в наступних випадках: - у випадках контакту з хворим на туберкульоз - при затяжному перебігу бронхолегеневої патології - при ознаках швидкого прогресування ВІЛ-інфекції - при втраті ваги, затримці досягнення відповідно до віку показників динаміки росту і маси тіла
Маркери вірусних гепатитів, CMV, HSV, EBV	Одноразово до 1 року

- Клініко-лабораторна оцінка стану здоров'я ВІЛ-інфікованої дитини віком від 1 року включає :

Контроль параметрів фізичного розвитку (маса тіла, довжина тіла, окружність голови, грудної клітки, товщина шкірної складки під лопаткою та на животі)	1 - 5 років – 1 раз на 3 місяці 6 – 14 років – 1 раз на 6 місяців
Контроль набутих навиків (проводиться за участю дільничного педіатра/сімейного лікаря, невролога, психолога)	1 - 5 років – 1 раз на 6 місяців 6 - 14 років – 1 раз на рік
Рентгенографія грудної клітки	1 раз на рік, частіше - за показаннями
Огляд очного дна	1 раз на рік, частіше - за показаннями
Консультація кардіолога	За показаннями
ЕКГ	1 раз на рік
Ехо	1 раз на 2-3 роки
Функціональна оцінка дихання, велоергометрія	1 раз на 2-3 роки або - за показаннями
Гематологічний аналіз	1 раз на 6 місяців, частіше - за показаннями
Загальний аналіз сечі	1 раз на 6 місяців; при застосуванні ТМП/СК в профілактичній дозі – 1 раз на 3 місяці; при застосуванні ТМП/СК в лікувальній дозі – кожні 5-7 днів
Біохімічні дослідження крові (АЛТ, АСТ, загальний білок, білкові фракції, лактат)	1 раз на 6 місяців, частіше - за показаннями
Копрограма	1 раз на 6 місяців, частіше - за показаннями
Внутрішньошкірний туберкуліновий тест	Кожні 6 місяців, поза планом в наступних випадках: - у випадках контакту з хворим на туберкульоз - при затяжному перебігу бронхолегеневої патології - при ознаках швидкого прогресування ВІЛ-інфекції - при втраті ваги, затримці досягнення відповідно до віку показників динаміки росту і маси тіла
Маркери вірусних гепатитів, CMV, HSV, EBV, Toxoplasma gondii	За показаннями

- Оскільки у дітей відставання в рості і масі тіла є типовими проявами прогресування ВІЛ-інфекції та розвитку СНІДу, показники фізичного розвитку дитини регулярно відзначаються на діаграмі центильного типу.

Моніторинг маси тіла та харчування

Повноцінне харчування є невід'ємною складовою медичної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям. За певних обставин у дітей спостерігаються порушення надходження, всмоктування або засвоєння поживних речовин. При ВІЛ-інфекції збільшується активність глюконеогенезу, спостерігаються негативні зміни в обміні вуглеводів, жирів, білків, вітамінів і мінералів, підвищуються потреби організму в поживних речовинах. Зв'язок між ускладненнями ВІЛ-інфекції і порушенням харчування має двобічний характер. Дефіцит поживних речовин впливає на прогресування ВІЛ-інфекції, в той же час розвиток ВІЛ-інфекції спричиняє порушення стану харчування.

Основні чинники порушень харчування, що можуть передувати виснаженню дитини

Зниження апетиту, нудота, блювання	респіраторні інфекції
	фебрильні стани
	побічні ефекти медикаментів
	гастроінтестинальні ускладнення
	емоційний стан
Оральний і езофагальний біль	кандидозний езофагіт
	герпетичний езофагіт
	гінгівіт
	стоматит
Механічні проблеми з їжею (порушення жування, ковтання, смоктання, бульбарний синдром)	інфекції центральної нервової системи
	ВІЛ-енцефаліт
	деменція, втрата навиків самостійного вживання їжі
	моторні порушення
Діарея і мальабсорбція	сальмонельоз та інші бактерійні кишкові інфекції
	цитомегаловірусна інфекція
	Лямбліоз
	криптоспоридіоз, ізоспоро, мікроспоридіоз
	МАС

Психо-соціальні проблеми	фінансові можливості сім'ї
	прогресування хвороби у батьків

З метою попередження розвитку порушень харчування та своєчасного медичного втручання, всім ВІЛ-інфікованим дітям проводиться систематична оцінка стану їхнього харчування. Клініко-лабораторне обстеження ВІЛ-інфікованої дитини, незалежно від віку, включає моніторинг параметрів фізичного розвитку, в тому числі маси тіла.

- У ВІЛ-інфікованих дітей першого року життя маса тіла та стан харчування контролюються щомісяця.
- Дітей старших за 1 рік зважують при кожному відвідуванні ЛПЗ, повну оцінку харчування здійснюють кожні 3-6 місяців, якщо немає показань для частішого контролю.
- Дітей раннього віку зважують лежачи в сухій пелюшці.
- Дітей, які можуть стояти, зважують стоячи в легкому одязі, заздалегідь дитину заспокоюють та вмовляють постояти тихіше.
- Оцінка стану харчування передбачає ретельний аналіз причин, що спричинили розлади харчування у дитини та включає:
 - аналіз антропометричних показників, темпів росту та збільшення маси тіла, їх відповідність віковим стандартам та співвідношення маси тіла і росту;
 - з'ясування особливостей харчування за останні 1-3 доби та/або на підставі харчового щоденника (кількісні та якісні характеристики):
 - енергетична цінність раціону та енерговитрат;
 - вживання білкових продуктів;
 - ознаки кишкових розладів;
 - доступність їжі та умови її приготування;
 - частота прийому їжі;
 - безпечність продуктів;
 - оцінку лейкоцитарної формули, рівня гемоглобіну, загального білку, білкових фракцій, при анемії - рівень трансферину та заліза в сироватці крові.

Показання до початку АРТ

Вирішення питання про призначення АРТ дітям базується на оцінці клінічних проявів захворювання, ступеня імуносупресії з урахуванням віку та вірусного навантаження.

Клінічні показання

Початок АРТ за клінічними показаннями здійснюється на підставі визначення стадії захворювання за класифікацією ВООЗ, 2006 (Додаток 1).

Таблиця 1. Клінічні критерії початку АРТ

Стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ, 2006	Рівень CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів	Рекомендації в залежності від віку	
		<12 місяців	≥12 місяців
IV	Не залежно від кількості CD4 ⁺ -лімфоцитів	Починати АРТ	Починати АРТ
III	Не залежно від кількості CD4 ⁺ -лімфоцитів	Починати АРТ	-
	Визначено ступінь імуносупресії	Починати АРТ	Починати АРТ за рекомендаціями згідно зі ступенем імуносупресії та дітям з ТБ, ЛП, волосяною лейкоплакією слизової рота, тромбоцитопенією
II	Визначено рівень імуносупресії	Починати АРТ за рекомендаціями згідно зі ступенем імуносупресії	
I	Визначено рівень імуносупресії	Починати АРТ за рекомендаціями згідно зі ступенем імуносупресії ³	

Примітки:

1. До початку АРТ необхідно стабілізувати перебіг опортуністичних інфекцій.
2. У дітей із легеневою формою ТБ початок АРТ залежить від протитуберкульозної терапії. АРТ проводити згідно з рекомендаціями Національного клінічного протоколу з опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих станів у дітей (Наказ МОЗ України №262).
3. Початок АРТ за рекомендаціями згідно зі ступенем імуносупресії наведено в таблиці 3.

Імунологічні показання

- Абсолютна та відносна кількість CD4-лімфоцитів залежить від віку дитини.
- Імунологічні критерії доповнюють інформацію про стан ВІЛ-інфікованої дитини.

- Клінічні та імунологічні показники слід оцінювати в комплексі.
- У дітей віком до 5 років аналіз результатів дослідження імунного статусу проводять на підставі відсоткового (%) вмісту кількості CD4-лімфоцитів.
- У дітей віком від 5 років аналіз результатів дослідження імунного статусу проводять на підставі вмісту абсолютної кількості CD4-лімфоцитів (як у дорослих).

Імунологічні критерії початку АРТ

Таблиця 2

Імунологічний показник	Рекомендації з урахуванням віку			
	≤11 міс	12 – 35 міс	36 – 59 міс	≥5 років
Відсоток CD4-лімфоцитів/мкл крові	≤25	≤20	≤15	≤15
Абсолютна кількість CD4-лімфоцитів/мкл крові	≤1500	≤750	≤350	≤200

- На підставі відсоткового вмісту CD4⁺-лімфоцитів з урахуванням віку дитини можна прогнозувати ризик розвитку СНІДу і смерті дитини в найближчі 12 місяців, калькулятор ризику наведено в таблиці 3 (сайт www.pentatrials.org).

Визначення ризиків прогресу ВІЛ-інфекції та летальності допоможе своєчасно вирішити питання про призначення АРТ та обрати найоптимальнішу схему лікування.

Вірусологічні показання

Початок АРТ у дитини віком до 1 року базується на клінічних та імунологічних критеріях і не залежить від рівня вірусного навантаження, оскільки у дітей раннього віку спостерігається висока концентрація ВІЛ в крові, яка вимірюється сотнями тисяч та мільйонами копій/мкл крові. У дітей старше 1 року життя для вирішення питання про початок АРТ вірусне навантаження враховується у випадках III і II клінічних стадій ВІЛ-інфекції. АРТ призначається при вірусному навантаженні ≥100 000 копій/мкл крові. IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції потребує початку АРТ незалежно від показника вірусного навантаження у дітей всіх вікових категорій (*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, March 24, 2005*).

Відбір і підготовка дітей до АРТ

Перед початком АРТ необхідно провести обстеження дитини, оцінити стан її здоров'я та спроможність батьків (опікунів) виконувати призначення. Відбір та підготовку кандидатів до початку АРТ здійснює мультидисциплінарна команда з АРВ лікування дітей центру профілактики та боротьби зі СНІДом. До своєї роботи вона залучає лікаря, який здійснює нагляд за дитиною (дільничного педіатра/сімейного лікаря), психолога та інших фахівців.

Оцінка стану здоров'я дитини та здатності сім'ї виконувати АРТ

Персональні дані

- Медична сестра та соціальний працівник ретельно збирають та вносять до медичної карти наступні дані:
 - дата народження дитини;
 - стать;
 - домашня адресу за якою мешкає дитина;
 - номери домашнього телефону та номери мобільних телефонів близького оточення дитини;
 - інформація про особу з якою можна підтримувати зв'язок по телефону;
 - назва (номер) та адреса дитячого закладу, який відвідує дитина;
 - відомості щодо поінформованості про ВІЛ-статус дитини членів родини та близького оточення.

Антропометричні показники

- Медична сестра вимірює антропометричні показники дитини – масу тіла, ріст та окружність голови (у дітей віком до 3 років); заносить їх до медичної карти дитини в абсолютних числах і до шкали центильного типу у вигляді крапки на графіках зростання антропометричних показників, потім з'єднує значення кожного показника в криву лінію, аналізує їх динаміку.
- Динаміку фізичного розвитку за короткий період спостереження оцінюють за співвідношенням маси тіла і росту.
- Динаміку фізичного розвитку за тривалий період спостереження дають можливість оцінити криві маси тіла та росту у відповідності до віку.
- На графіках фізичного розвитку відзначається дата вимірювання.
- Точність вимірювань дуже важлива.
- Для забезпечення точності вимірювання кабінет педіатра оснащується 2 типами терезів та ростовимірювачів (для дітей різних вікових груп).

Оцінка харчування

- Оцінку проводить мультидисциплінарна команда з АРТ у дітей за участю лікаря, який здійснює нагляд за дитиною (дільничний педіатр/ сімейний лікар).

- Медична сестра або лікар (можливо за участю соціального працівника) оцінюють режим харчування та харчовий раціон дитини за попередні 24 години до огляду чи харчовий щоденник за 3 доби (якщо батьки його ведуть).
- До медичної карти вносять наступні відомості:
 - тривалість годування;
 - стан апетиту;
 - наявність будь-яких порушень жування, смоктання та ковтання;
 - наявність та частота виникнення нудоти, блювання, болю у животі, відмов від їжі;
 - толерантність до харчових продуктів та їх зміни;
 - характер та частота випорожнень.
- У разі виявлення ознак недостатнього харчування проводиться ретельне з'ясування причин.

Оцінка соціального статусу

- Оцінку проводить мультидисциплінарна команда з АРВТ у дітей за участю психолога, у разі потреби - лікаря, який здійснює нагляд за дитиною (дільничний педіатр/сімейний лікар).
- Медична сестра і (або) соціальний працівник з'ясовують, хто безпосередньо доглядає за дитиною. За згодою батьків або інших членів родини доцільно відвідати дитину вдома, дізнатись про умови її життя, рівень гігієни, наявність води, що відповідає санітарним нормам, холодильника, телефону (додаткову інформацію надає дільничний педіатр або сімейний лікар).
- Необхідно з'ясувати характер взаємин у родині й оцінити здатність людини, що доглядає за дитиною, дотримуватись режиму її лікування.
- Усі дані необхідно записати до медичної карти дитини; вони враховуються під час прийняття рішення про початок АРТ.
- Якщо дитина виховується в проблемній родині, але її стан потребує АРВ лікування і подальше зволікання лікуванням може призвести до серйозних наслідків, мультидисциплінарна команда з АРТ у дітей використовує всі можливі шляхи розв'язання проблеми, в тому числі звернення по допомогу до територіальних соціальних служб, органів опіки та піклування, прокуратури.

Оцінка психологічного статусу

- Оцінку проводить мультидисциплінарна команда з АРВТ у дітей за участю психолога, у разі потреби - лікаря, який здійснює нагляд за дитиною (дільничний педіатр/сімейний лікар).
- Визначається здатність дитини до систематичного лікування, можливість вживати ту чи іншу форму лікарських засобів, режим дня, емоційний стан, ступінь контактності із значимою особою (матір, батько, бабуса, опікун).
- У дітей-сиріт визначається ступінь деприваційних порушень, які могли б

впливати на систематичний прийом медикаментів та ускладнювати процес лікування.

- Визначається структура потреб щодо допомоги особі, яка доглядає за дитиною та здійснюватиме вдома її лікування.
- Для осіб, що доглядають за ВІЛ-інфікованими дітьми, проводять індивідуальні або групові бесіди, мета яких полягає в психологічній підтримці та формуванні прихильності до АРТ.
- Батьків (інших осіб, що доглядають за дитиною) скеровують в групи взаємодопомоги та підтримки осіб, які отримують АРТ.

Оцінка схем профілактики передачі ВІЛ від матері

- Оцінку проводить мультидисциплінарна команда з АРТ у дітей, у разі потреби участь приймає акушер-гінеколог, психолог, інфекціоніст центру профілактики та боротьби зі СНІДом.
- З'ясовується схема АРВ профілактики вертикальної передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини під час вагітності, пологів та періоду новонародженості.
- Оцінюється ризик та ймовірність передачі дитині резистентного штаму ВІЛ, що потребує врахування:
 - схеми АРВ профілактики;
 - тривалості АРВ профілактики;
 - ступеня прихильності матері до АРВ профілактики;
 - фактичного дотримання режиму приймання ліків;
 - наявності в жінки шкідливих звичок та наркотичної, алкогольної або хімічної залежності.

Обстеження дитини перед початком проведення АРТ

Клінічне обстеження дитини

- Обстеження (не раніше ніж за 7 днів до початку АРТ) призначає лікар, який здійснює диспансерне спостереження за дитиною та контролюватиме проведення АРТ.
- Обстеження (не раніше ніж за 7 днів до початку АРТ) здійснює медична сестра за активної участі соціального працівника.
- Обстеження включає:
 - оцінку стану фізичного розвитку;
 - оцінку стану нервово-психічного розвитку;
 - оцінку функціонального стану органів і систем у відповідності до провідних клінічних ознак та наявної супутньої патології.
- Визначається клінічна стадія ВІЛ-інфекції, заповнюється лист обґрунтування діагнозу (Додаток 5).
- До медичної карти вносяться дані про перенесені опортуністичні інфекції, супутні захворювання (якщо вони мають місце), дані про контакт(и) з інфекційними хворими.

- Оцінюється ризик захворювання на туберкульоз
- Проводиться ретельний аналіз можливих взаємодій препаратів за призначеною схемою АРТ з лікарськими засобами, що приймає пацієнт у зв'язку з іншими захворюваннями і станами. Оцінюється можливість одночасного застосування, ймовірність токсичних ефектів, ризик розвитку неефективності.
- Проводиться оцінка здатності дитини приймати запропоновані лікарські форми.
- Результати обстеження, готовність дитини до початку проведення АРТ, можливі складності обговорюються під час зборів мультидисциплінарної команди.

Параклінічне обстеження дитини

- Призначає лікар або медична сестра відповідно до даного протоколу.
- Лабораторне обстеження для оцінки функціонального стану органів і систем дитини проводять не більш ніж за 2 тижні до початку АРТ.
- Обов'язкові дослідження:
 - загальний аналіз крові;
 - загальний аналіз сечі;
 - біохімічні дослідження крові:
 - АЛТ;
 - АСТ;
 - амілаза;
 - глюкоза;
 - визначення кількості CD4-лімфоцитів методом проточної цитофлуориметрії (абсолютне і відсоткове значення);
 - визначення вірусного навантаження.
- Визначення маркерів вірусного гепатиту при підвищених рівнях трансаміназ або за наявності клінічних та епідеміологічних даних.
- Обстеження на туберкульоз.
- За клінічними показаннями призначаються додаткові дослідження.
- Сексуально активним дівчатам підліткового віку призначається тест на вагітність.
- **Якщо у дитини виявлено гострий перебіг опортуністичної інфекції або будь-які інші захворювання, що супроводжуються декомпенсацією функцій органів чи систем, то у першу чергу варто провести етіотропне і патогенетичне лікування цих захворювань, стабілізувати стан дитини і тільки після цього розпочати АРТ.**
- **У випадку тривалого персистуючого перебігу опортуністичної інфекції можливість та необхідність призначення АРТ слід вирішувати індивідуально.**
- **Рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів треба досліджувати після зникнення**

симптомів гострого інфекційного захворювання.

Консультування батьків (опікунів) та формування прихильності до АРТ

Консультування з питань АРТ у дітей

- Підготовка до початку проведення АРТ включає консультування осіб, які здійснюють догляд за дитиною (батьки, опікуни). Проводити консультування можуть підготовлені соціальні працівники, медичні сестри, психологи, за необхідності – лікарі та інші спеціалісти.
- Основне завдання консультування до початку проведення АРТ – формування прихильного ставлення до лікування.
- Прихильність до лікування означає, що пацієнт систематично приймає всі призначені препарати
 - в необхідній кількості (одержує повну дозу ліків)
 - у визначений час без пропусків і запізнь (дотримується режиму прийому)
 - виконує рекомендації з харчування, прийому інших ліків, дотримується правил зберігання препаратів.
- Питання, що обговорюються під час консультування:
 - мета АРТ, механізм дії АРВ-препаратів;
 - щоденна схема прийому АРВ-препаратів;
 - правила вживання АРВ-препаратів (взаємозв'язок прийому АРВ-препаратів з їжею, з іншими препаратами);
 - способи зменшення неприємних смакових якостей препаратів;
 - правила зберігання АРВ-препаратів;
 - негативні наслідки недотримання режиму і зниження дозування АРВ-препаратів;
 - організація прийому ліків, якщо батьки працюють чи дитина відвідує школу;
 - механізм і режим одержання АРВ-препаратів у лікувально-профілактичному закладі.
- Батькам (опікунам) необхідно пояснити, що висока прихильність – це правильне виконання рекомендацій не менш, ніж на 95%. За інших умов швидко формується стійкість вірусу до АРВ-препаратів і АРТ втрачає ефективність.
- Батькам (опікунам) надається у письмовому вигляді щоденна схема лікування, вказується назва кожного препарату, його дози, кількості таблеток (сиропу) на 1 прийом, час приймання, залежність в часі приймання препарату та їжі, можливі побічні дії, надаються вказівки щодо застосування і зберігання ліків.
- Батьків (опікунів, персонал закладів, де знаходяться діти на державному утриманні) навчають методиці давання ліків дітям.

Консультавання з питань харчування дітей

- Дітям з асимптоматичною ВІЛ-інфекцією рекомендовано збільшити енергетичну цінність їжі на 20-30% від фізіологічної потреби за статтю та віком.
- При наявності клінічної симптоматики ВІЛ-інфекції або гострих інфекцій енергетична цінність їжі збільшується на 30 – 50% від фізіологічної потреби за статтю та віком. При важкому виснаженні - до 150% відповідно до рекомендацій Національного клінічного протоколу з опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих станів у дітей (Наказ МОЗ України №262).
- Не слід підвищувати вміст білків більш ніж на 15 – 20% загальної енергетичної цінності.
- Дітям з групи ризику по дефіциту вітамінів (діти з важкими інфекціями або білково-енергетичним дефіцитом) призначають полівітаміни в профілактичній дозі, у випадках необхідності - відповідно до рекомендацій Національного клінічного протоколу з опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих станів у дітей (Наказ МОЗ України №262).

Консультавання з інших питань

- З батьками (опікунами) проводять бесіди з питань:
 - профілактики інфекцій, у тому числі пневмоцистної пневмонії, ТБ;
 - профілактичних щеплень;
 - вірогідних змін у стані дитини, при яких потрібно негайно звернутися до медичних працівників;
 - порядок медичного нагляду та обстеження.

Фактори, що сприяють прихильному ставленню до АРТ

- Медична стратегія щодо покращення прихильного ставлення до АРТ включає:
 - вибір простої для виконання схеми АРТ;
 - доступні рекомендації щодо режиму харчування;
 - інформування батьків (опікунів) щодо можливих побічних дій та токсичних ефектів АРВ-препаратів;
 - вибір необхідної лікарської форми препарату.
- Потрібно чітко визначити особу, яка даватиме дитині ліки, забезпечуватиме регулярне її обстеження та систематично одержуватиме в лікувальному закладі АРВ-препарати.
- Достатня поінформованість осіб, які здійснюють догляд за дитиною, щодо АРТ є запорукою високої мотивації до лікування.
- Наявність у батьків (опікунів) листа призначень, в якому чітко написані назви препаратів, кількість таблеток чи об'єм сиропу на кожен прийом, час приймання, співвідношення приймання препаратів та їжі, особливі інструкції з приймання і зберігання препарату.

- Обговорення особливостей розпорядку дня і життя дитини (режим сну і приймання їжі, смакові уподобання, час перебування у школі або дитячому садку) і вибір оптимального режиму приймання ліків.
- Орієнтування батьків (опікунів) на виконання призначень.
- Пояснення механізму дії ліків в організмі.
- Підготовка особи, яка здійснює нагляд за дитиною, щодо техніки давання ліків дитині, прийомів зниження неприємного смаку препаратів.
- Інформування дитини (у доступній їй формі) про необхідність приймання ліків, результати їх дії, важливість дотримання режиму приймання препаратів.
- Навчання дітей старших за 3 роки техніці приймання ліків.
- Наявність групи підтримки (телефони й адреси осіб, що можуть подати допомогу у проведенні АРТ).
- Забезпечення особи, яка здійснює нагляд за дитиною, та дитини технічними пристосуваннями:
 - листи призначень;
 - кольорові наклейки;
 - календарі, щоденники;
 - таймери, будильники;
 - контейнери;
 - книжки для дітей про ВІЛ і АРТ.

Стартова лінія АРТ

Призначення стартової схеми АРТ потребує врахування наступних чинників:

- забезпечення і наявність АРВ-препаратів стартової лінії протягом тривалого терміну часу;
- можливість комбінації АРВ-препаратів між собою та врахування взаємодії лікарських засобів, що постійно отримує дитина з АРВ-препаратами;
- наявність різноманітних форм випуску АРВ-препаратів першої лінії для забезпечення високої прихильності до лікування дітей різного віку та розвитку;
- готовність близького оточення дитини дотримуватися запропонованого режиму АРТ;
- схема проведеної профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини;
- стартова АРТ у дітей повинна включати не менше 3-х препаратів, в тому числі комбінацію 2 НІЗТ;
- монотерапія – неприпустима.

Принципи вибору стартової схеми АРТ

Таблиця 4.

Вік чи маса тіла	Комбінація класів АРВ-препаратів	Комбінація АРВ-препаратів
<3 років чи <10 кг	2 НІЗТ + 1 ННІЗТ	AZT (D4Т або АВС) + 3ТС + NVP
	2 НІЗТ + 1 ІІ	AZT (D4Т або АВС) + 3ТС +LPV/r (NFV)
≥3 років чи ≥10 кг	2 НІЗТ + 1 ННІЗТ	AZT (D4Т або АВС) + 3ТС + EFV
	2 НІЗТ + 1 ІІ	AZT (D4Т або АВС) + 3ТС +NFV (LPV/r)
	3 НІЗТ	AZT+ 3ТС + АВС

1. Призначення AZT протипоказане при анемії:
 - а. НЬ нижче 70 г/л у дітей у віці 6 місяців – 6 років;
 - б. НЬ нижче 80 г/л у дітей у віці 7 – 12 років;
 - с. НЬ нижче 90 г/л і Нт менш 30% у віці від 12 років.
2. У випадках анемії замість AZT слід призначити D4Т або АВС.
3. Комбінації D4Т+3ТС, АВС+3ТС – ефективні для першої лінії АРТ.
4. Використання D4Т може призводити до розвитку мітохондріопатії, лактацидозу та ліпоатрофії.
5. Призначення стартової АРТ дітям, які в перинатальний період знаходились під впливом АРВ-препаратів, потребує врахування можливості інфікування дитини резистентним штамом ВІЛ, трансмісія яких можлива у наступних випадках:
 - від матері, яка не отримувала АРВ-препаратів, але була інфікована резистентним штамом ВІЛ;
 - від матері, яка отримувала АРВ-препарати до вагітності;
 - від матері, яка отримувала АРВ-препарати під час вагітності для лікування або профілактики.

У випадках, коли NVP призначали жінці 1-2 рази для перинатальної монопрофілактики або довгостроково у складі бітерапії та/або дитині 1-2 рази для перинатальної моно профілактики, є ризик формування стійкості ВІЛ до препарату. За цих умов дітям рекомендується наступна схема першої лінії: 2 НІЗТ+ ІІ (LPV/r або NFV). Переваги призначення схеми, що включає 3 НІЗТ у цих випадках не вивчено.

6. Протипоказання до призначення NVP:

- використання NVP для профілактики вертикальної передачі ВІЛ в пологах та період новонародженості (див. пункт 5 даного розділу);

- збільшення рівня печінкових трансаміназ в 2 і більше разів;
 - невикористання сексуально активними дівчатами-підлітками з рівнем CD4-лімфоцитів ≥ 250 кл/мкл адекватних контрацептивних засобів або їх вагітність.
7. Протипоказання до призначення EFV:
- вік до 3-х років;
 - невикористання сексуально активними дівчатами-підлітками адекватних контрацептивних засобів або їх вагітність.
8. Показання до призначення стартової лінії АРТ із включенням ІІ:
- клініко-лабораторні ознаки швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дитини;
 - клініко-лабораторні ознаки високого ризику летальності від ВІЛ/СНІДу у дитини;
 - застосування NVP для профілактики вертикальної передачі ВІЛ в пологах та період новонародженості (див. пункт 5 даного розділу).
9. Сексуально активним дівчатам-підліткам з рівнем CD4⁺-лімфоцитів ≥ 250 кл/мкл, якщо вони не використовують адекватні контрацептивні заходи або – вагітні призначають комбінацію з 3-х НІЗТ : ZDV(або d4T) + 3TC + ABC або лінію АРТ із включенням ІІ.
9. Підліткам з ризиком недостатньої прихильності до АРТ призначають комбінацію з 3-х НІЗТ : ZDV(або d4T) + 3TC + ABC.

Режим дозування АРВ препаратів

- Режим дозування АРВ-препаратів наведено у додатку 2.
- Кожні 12 тижнів дози АРВ-препаратів необхідно перераховувати і приводити у відповідність до фактичної маси або площі тіла.
- Заниження дози АРВ-препаратів загрожує розвитком лікарської резистентності.

Побічні явища, ускладнення АРТ та їх лікування

- При прийомі АРВ-препаратів у пацієнтів можуть виникати побічні явища та ускладнення лікування (додатки 2, 3).
- Основні причини токсичності АРВ-препаратів та розвитку побічних ефектів пов'язані:
 - з безпосередньою дією АРВ-препарату;
 - з взаємодією АРВ-препаратів між собою;
 - з взаємодією АРВ-препарату з іншими лікарськими засобами, що застосовуються в лікуванні пацієнта.
- Диференційний діагноз ускладнень ВІЛ-інфекції та побічних явищ АРТ є важким. У ряді випадків клінічні прояви токсичної дії АРВ-препаратів

диференціюють із супутніми захворюваннями (наприклад, вірусними гепатитами) або побічними ефектами інших ліків (наприклад, гепатотоксична дія ізоніазиду, висип, спричинений триметаприм/сульфаметоксазолом).

- Побічні ефекти, що не пов'язані з АРВ-препаратами, не потребують відміни АРВ-препаратів.
- Більшість токсичних ефектів АРТ у дітей спостерігається рідше, ніж у дорослих пацієнтів.
- Побічні ефекти АРВ-препаратів можуть бути:
 - гострими (з'являються одразу після призначення);
 - підгострими (з'являються через 1 – 2 дні після призначення);
 - хронічними або пізніми (виникають після тривалого часу прийому препаратів).
- Побічні дії АРВ-препаратів можуть варіювати від помірних до важких і загрозливих для життя.
- Гематологічні побічні дії – викликане ліками пригнічення кісткового мозку (анемія, гранулоцитопенія і рідко – тромбоцитопенія) – найчастіше спостерігаються при призначенні AZT.
- Мітохондріальна токсичність (включаючи лактат-ацидоз, гепатотоксичність, панкреатит, периферичну нейропатію) пов'язана з прийомом НІЗТ, частіше зустрічається при застосуванні D4T, менш – при застосуванні AZT, 3TC і ABC
- Ліподістрофія та метаболічний синдром частіше спостерігаються при прийомі сумісного примінені D4T та 3TC. Основні клінічні ознаки включають:
 - порушення розподілу жиру;
 - периферичну ліпоатрофію (частіше викликаються D4T і AZT);
 - зміну зовнішнього габітусу;
 - гіперліпідемію;
 - гіперглікемію;
 - резистентність до інсуліну;
 - цукровий діабет;
 - остеопенію;
 - остеопороз і остеонекроз.
- Алергічні реакції: гіперчутливість та висип на шкірі більш характерні для ННІЗТ, але можуть виникати і внаслідок прийому ABC.

Принципи та порядок дій при побічних явищах та ускладненнях АРТ

- Визначається важкість токсичних ефектів.

- Визначається препарат (як з групи АРВ, так і з тих, що використовуються в лікуванні дитини), який спричинив розвиток побічної дії.
- Оцінюється можливість розвитку чи прогресування інших захворювань, які за клінічною картиною можуть бути схожими з токсичною дією АРВ-препаратів
- Медичний супровід побічної дії АРВ-препаратів залежить від ступеня важкості
- **Важкі життєво небезпечні реакції** (зустрічаються дуже рідко) потребують:
 - негайної відміни **всіх** АРВ-препаратів;
 - посиндромної симптоматичної, патогенетичної та підтримуючої терапії.

Найхарактерніші ситуації пов'язані з розвитком лактат-ацидозу та мітохондріопатії. При стабілізації стану пацієнта відновлюється прийом модифікованої схеми (із заміною АРВ-препарату, що викликав токсичний ефект).

- **Важкі реакції** (спостерігаються рідко) потребують:
 - заміни АРВ-препарату, що викликав токсичний ефект, не припиняючи АРТ.

Найхарактерніші ситуації пов'язані з розвитком лактат-ацидозу та мітохондріопатії.

- **Помірні реакції** потребують:
 - вирішення питання про можливість збереження діючої схеми АРТ та її продовження

Прогресування симптоматики потребує розгляду доцільності заміни АРВ-препарату, що викликав побічну дію.

- **Слабкі (незначні) реакції** не потребують заміни схеми АРТ.
- Помірні та слабкі побічні дії препаратів потребують особливої уваги щодо дотримання режиму приймання АРТ.
- Особи, які опікуються дитиною, повинні бути готові до можливості появи побічних реакцій на ліки. Перед початком АРТ під час консультування та підготовки до АРВ лікування їм надається наступна інформація:
 - можливість розвитку побічних явищ;
 - основні ознаки побічних реакцій;
 - необхідна перша допомога дитині у випадках появи ознак побічних явищ;
 - ознаки, які потребують негайного звернення по допомогу лікаря.
- Батьків (опікунів) і дітей потрібно попередити, що всі АРВ-препарати в початковий період лікування можуть викликати нудоту, блювання, біль в животі, рідкі кишкові випорожнення, але за 4 – 6 тижнів ознаки побічні дії АРТ зникають. У цей період, особливо якщо мають місце блювання

та пронос, дитині необхідно давати достатній об'єм рідини для профілактики зневоднення.

Характеристика можливих побічних дій АРВ- препаратів

Лактат-ацидоз і стеатоз печінки

- Виникає при використанні НІЗТ (ризик 1,3 на 1000 випадків).
- Фактори ризику: ожиріння, тривале використання препарату.
- Патогенез: пригнічення ферменту полімерази-γ, який відповідає за синтез мітохондріальної ДНК.
- Клініка: підвищена втома, слабкість, зниження апетиту, у тяжких випадках - розвиток анорексії, нудота, блювання, біль у животі, збільшення печінки, зниження маси тіла, міалгія, парестезія, гіпорексія, розвиток синдрому Гієна-Барре, порушення дихання (тахіпноє або диспноє).
- Лабораторні зміни: підвищення лактату у венозній крові (>5 ммоль/л), зниження Рн крові (<7.35), підвищення рівнів трансаміназ, креатиніну, ЛДГ, ліпази, амілази, зміна газового складу артеріальної крові.
- Загрозливим для життя є рівень лактату венозної крові ≥ 10 ммоль/л.
- На рівень показника лактату впливають:
 - тривалий плач та крик дитини під час відбору крові для дослідження;
 - голод;
 - зневоднення;
 - фізичне навантаження;
 - транспортування зразка крові до лабораторії;
 - тривалість накладання венозного джгута.
- Тактика ведення пацієнтів при підвищенні рівня лактату ≥ 5 ммоль/л АРТ:
 - оцінюється загальний стан;
 - проводиться підтримуюча терапія (вітаміни групи В, С, L-карнітин, коензим Q, регідратація, санація, оксигенація), ефективного лікування не існує;
 - симптоматичним пацієнтам проведення АРТ припиняють до зникнення симптомів.
- Тактика ведення пацієнтів при підвищенні рівня лактату ≥ 10 ммоль/л (НІЗТ-асоційований лактоацидоз):
 - відміна ВААРТ;
 - проводиться підтримуюча терапія (вітаміни групи В, С, L-карнітин, коензим Q, регідратація, санація, оксигенація, ШВЛ при вираженій дихальній недостатності), ефективного лікування не існує.
- Якщо подальше лікування потребує призначення НІЗТ, перевага надається ЗТС, ZDV, ABC, TDF, проводиться жорсткий моніторинг лактату (кожні 2-3 місяці).

Токсичне ураження печінки

- Проявляється збільшенням рівня трансаміназ у сироватці крові в 3 – 10 разів.
- Лабораторні зміни не супроводжуються будь-якою клінічною симптоматикою.
- У деяких випадках показники нормалізуються мимовільно без відміни препаратів або зміни схеми АРТ.
- При прийманні NVP ураження відзначають у 12,5% випадків.
- Препарати групи ІІІ (RTV чи SQV + RTV частіше, ніж IDV, NFV, SQV) можуть викликати ураження у будь-який період лікування. При наявності у пацієнта вірусного гепатиту В або С ризик гепатотоксичної дії ІІІ зростає.
- При прийомі препаратів групи ІІІТ (AZT, DDI, D4T) ураження відзначають в 1% випадків.

Токсичний гепатит

- Спостерігають в 1,1% пацієнтів, що приймають NVP.
- Клінічні прояви маніфестують у перші 12 тижнів приймання NVP.
- Можливий блискавичний розвиток некрозу печінки з несприятливим результатом: швидко прогресують гепатомегалія, жовтяниця, печінкова недостатність, порушення з боку травного тракту, грипоподібний синдром.
- Призначення NVP у половинній дозі протягом перших 2 тижнів дозволяє знизити ризик розвитку токсичного гепатиту.
- При прийманні NVP контроль клінічного стану, рівня трансаміназ і білірубину в плазмі крові здійснюють:
 - протягом першого місяця – кожні 2 тижні;
 - у перші 12 тижнів – 1 раз у 4 тижні;
 - потім 1 раз у 12 тижнів.
- Якщо приймання NVP ускладнюється токсичним гепатитом, його варто відмінити і не призначати надалі

Гострий панкреатит

- Може розвиватися при прийманні DDI, D4T, 3TC (рідко).
- Клініка: нудота, блювання, біль у животі.
- Лабораторні дослідження: вміст амілази і ліпази в сироватці крові.
- При встановленні діагнозу гострого панкреатиту всі АРВ-препарати відмінюють до зникнення симптомів.
- Препаратами вибору другої лінії є AZT або ABC.

Гіперглікемія, цукровий діабет

- Спостерігаються в 3 – 17% пацієнтів, що одержують ВААРТ з препаратами групи ІІІ.
- Рівень глюкози в крові підвищується в середньому через 2 місяці після початку лікування ІІІ.
- При відміні препаратів порушення метаболізму зникають.

- Якщо необхідно продовжити АРТ, то рівень глюкози знижують препаратами для лікування цукрового діабету, включаючи інсулін.
- Пацієнтів слід інформувати про можливість виникнення гіперглікемії і цукрового діабету, розповісти про їхні клінічні прояви.
- Потрібно контролювати рівень глюкози в крові кожні 12 тижнів протягом 1-го року лікування ІП. Досліджувати толерантність до глюкози недоцільно.

Гіперліпідемія

- Характеризується підвищенням у крові рівня холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності.
- Виникає при прийомі окремих препаратів з групи ІП в комбінації з НІЗТ.
- В осіб, які входять до групи ризику щодо розвитку захворювань серцево-судинної системи, потрібно контролювати показники ліпідного обміну та рівень холестерину 1 раз у 3-6 місяців.

Ліподистрофія, ліпоатрофія

- Спостерігається в 25 – 75% пацієнтів, що одержують ІП, а також НІЗТ (при тривалому застосуванні D4T), як у чоловіків, так і в жінок (як правило, у дорослих).
- Клініка: перерозподіл підшкірної жирової клітковини, відкладення жиру в ділянці шиї («горб буйвола», «дорзоцервікальне ожиріння»), грудей, живота й атрофія підшкірної жирової клітковини на обличчі, кінцівках, сідницях.
- Часто поєднується з метаболічними порушеннями – гіперглікемією, гіперліпідемією, лактат ацидозом.
- Діагностика: розрахунок співвідношення окружності талії й окружності стегон. У нормі цей показник у жінок більше 0,85, у чоловіків – більше 0,95.
- Ефективного лікування ліподистрофії немає. При відміні препаратів тільки в окремих пацієнтів спостерігається поліпшення, позитивний ефект може дати застосування соматотропного гормону.

Остеонекроз, остеопенія, остеопороз

- У дітей частіше спостерігають некроз шийки стегна (хвороба Пертеса) і ураження хребта.
- Клініка: біль в ураженій ділянці.
- Безсимптомне ураження кісток виявляють у 5% ВІЛ-інфікованих.
- Діагностика базується на даних денситометрії, рентгенографії, комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії.
- Ризик збільшується при прийманні глюкокортикоїдів, гіперліпідемії, підвищенні згортання крові.
- Для профілактики і лікування первинного остеопорозу рекомендують дієту, що містить достатню кількість кальцію і вітаміну D.
- При остеопорозі й у випадку перелому призначають кальцитонін.

Реакції гіперчутливості і висипання на шкірі

- Частіше виникають при застосуванні ННІЗТ.
- У більшості випадків висипання легкого або середнього ступеня важкості з'являються протягом 1 тижня прийому препаратів. При цьому немає необхідності відмінити препарати, досить призначити антигістамінні засоби.
- При ураженні шкіри важкого ступеня (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермоліз) APB препарати одразу відмінюють.
- NVP може викликати DRESS-syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome) – поява висипки супроводжується еозинофілією та системним ураженням.
- Якщо при прийманні NVP у перші 14 днів з'явилася висипка, не слід підвищувати дозу препарату до її зникнення.
- Ефективність профілактичного призначення глюкокортикоїдів і антигістамінних препаратів у початковий період приймання NVP не доведена.
- При виникненні реакції гіперчутливості важкого ступеня не слід призначати пацієнту надалі будь-які препарати групи ННІЗТ.
- Поява на шкірі висипки легкого або середнього ступеня важкості при прийомі одного з препаратів групи ННІЗТ не є протипоказанням до призначення в майбутньому іншого препарату цієї групи.
- При прийманні ABC у 5% пацієнтів розвивається генералізована реакція гіперчутливості (підвищення температури тіла, поява виразок на слизових оболонках порожнини рота і стравоходу, збільшення лімфатичних вузлів, задишка, біль у животі і горлі, лімфопенія, підвищення рівня креатиніну) як з висипкою на шкірі, так і без неї. Препарат слід одразу відмінити і більше не призначати, оскільки це може призвести до летального наслідку.
- При прийманні APV в 1% пацієнтів з'являються висипання на шкірі.

Периферична нейропатія

- Може виникати як ускладнення від приймання DDI, D4T, 3TC (рідко).
- Клініка: біль, поколювання, парестезія, втрата чутливості в дистальних відділах кінцівок, м'язова слабкість, зниження рефлексів.
- З появою симптоматики перераховані препарати відмінюють. Симптоми, як правило, зникають через 2 – 3 тижні.

Пригнічення кровотворної функції кісткового мозку

- При лікуванні AZT може спостерігатись анемія, гранулоцитопенія (нейтропенія) або тромбоцитопенія.
- Важка анемія потребує призначення еритропоєтину, 100-150 од/кг х 3 рази на тиждень (підшкірні ін'єкції).
- При відсутності ефекту - AZT замінюють на D4T.

Додаткову інформацію щодо побічних явищ та ускладнень АРТ можна отримати на сайті „Children's HIV Association of the UK” (CHIVA) www.bhiva.org/chiva.

Заміна АРВ-препарату при розвитку токсичного ефекту

- Враховуючи обмежений вибір доступних АРВ препаратів, заміну одного медикаменту іншим слід здійснювати тільки у разі виникнення важких та загрозливих для життя токсичних ефектів.
- Вибір АРВ препаратів у разі заміни у зв'язку з розвитком токсичного ефекту наведено в таблиці 5.

Рекомендації щодо заміни АРВ препаратів у разі побічної дії одного з препаратів у схемі першої лінії

Таблиця 5

АРВ препарат	Токсичний ефект	Рекомендації щодо заміни
ABC	Реакція гіперчутливості	ZDV
AZT	Важка анемія, гранулоцитопенія ¹	D4T чи ABC
	Лактат-ацидоз	ABC
	Важкі гастроінтестинальні розлади ²	D4T чи ABC
D4T	Лактат-ацидоз	ABC
	Периферична невропатія	AZT чи ABC
	Панкреатит	
	Ліпоатрофія/метаболічний синдром ³	
EFV	Персистуючі або важкі розлади ЦНС ⁴	NVP
	Потенційна тератогенність у дівчат підліткового віку	
NVP	Гострий гепатит із наявністю симптомів ⁵	EFV ⁶
	Реакція гіперчутливості	Препарат з групи НІЗТ
	Важкий або загрозливий для життя висип (синдром Стівенса–Джонсона) ⁷	Препарат з групи НІЗТ, або з групи ІІ

Примітки:

1. Важкі, загрозливі для життя або стійки до терапії гематологічні зміни.
2. Важкі та/або стійки до терапії гастроінтестинальні розлади: постійна нудота, часте блювання, тривала діарея.
3. Заміна D4T не призводить до зникнення ліпоатрофії.
4. До важких розладів ЦНС відносять галюцинації та/або психоз.
5. Токсичні ефекти більш характерні для дорослих, а ніж для дітей.
6. EFV не призначають дітям у віці до 3 років та сексуально активним дівчатам-підліткам, якщо вони не використовують адекватні контрацептивні

заходи або вагітні.

7. Важкий висип – це висип на шкірі з десквамацією епітелію, набряком, пухирцями з серозними виділеннями або висип з гіпертермією, ураженням порожнини рота, набряком обличчя, кон'юнктивітом; синдром Стівенса–Джонсона може становити загрозу для життя. При розвитку загрозливого для життя висипу більшість клініцистів вважає, що не слід призначати EFV у зв'язку з можливістю групової токсичності.

Моніторинг АРТ

Моніторингу підлягають

- Ефективність лікування.
- Безпека лікування.
- Дотримання режиму приймання препаратів.

Параметри, що дозволяють оцінити ефективність і безпеку АРТ

- Динаміка росту і маси тіла дитини.
- Динаміка нервово-психічного розвитку дитини.
- Клінічний стан дитини.
- Захворюваність дитини.
- Лабораторні показники: загальноклінічні аналізи крові (з підрахуванням загального рівня лімфоцитів) і сечі, біохімічні показники крові.
- Імунний статус: рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів.
- Вірусне навантаження.

Порядок оглядів і лабораторного обстеження

- Через 2 тижні після початку лікування – перше відвідування лікаря під час якого проводиться:
 - антропометрія;
 - клінічний огляд;
 - загальні аналізи крові та сечі;
 - дослідження АлАТ, АсАТ, амілази.
- Через 4 тижні після першого обстеження (6 тижнів від початку АРВТ) – повторне відвідування лікаря під час якого проводиться:
 - антропометрія;
 - клінічний огляд;
 - загальні аналізи крові та сечі;
 - дослідження АлАТ, АсАТ, амілази.
- Далі клініко-лабораторне обстеження проводять 1 раз на 12 тижнів.
- Визначення рівня CD4-лімфоцитів проводять 1 раз на 12 тижнів, якщо немає показань для частіших досліджень.
- Визначення вірусного навантаження проводять через 24, 48, 96 тижнів

від початку лікування, якщо немає показань для частіших досліджень.

- Залежно від клінічного стану дитини лікар може призначити додаткові дослідження.

Моніторинг ефективності АРТ

Параметри оцінки ефективності схеми проведення АРТ:

- крива росту і маси тіла дитини;
- нервово-психічний розвиток дитини;
- загальний клінічний стан;
- частота та важкість бактеріальних і опортуністичних інфекцій;
- динаміка імунологічних показників;
- вірусне навантаження.

Моніторинг прихильності до АРВТ

- Оцінювати прихильність до АРТ слід кожного візиту до ЛПЗ, між відвідуваннями ЛПЗ медична сестра чи соціальний працівник здійснюють контакт з пацієнтами по телефону (у разі необхідності).
- Висока прихильність до АРТ означає, що > 95% доз дитиною прийняті правильно.
- Сприяти роботі груп підтримки для батьків та груп підтримки для дітей.
- У ряді випадків ефективною стратегією може бути „Daily observed treatment” (DOT).

Організація видачі АРВ-препаратів

- Слід ретельно розраховувати кількість кожного препарату на 4 тижні.
- У початковий період АРТ препарати доцільно видавати на 4 тижні.
- Якщо особи, які опікуються дитиною, ретельно виконують призначення протягом 6 місяців, дитина добре переносить АРТ, препарати можна видавати на 12 тижнів.

Оцінка якості виконання призначень

- Якість виконання призначень (дотримання режиму) можна оцінити за наступною формулою:

$$(A - B) : A \times 100\% , \text{ де}$$

A – кількість таблеток, які необхідно було прийняти за 4 тижні;

B – кількість залишених таблеток за 4 тижні.

- Дотримання режиму на 95% і більше вважається гарним.
- Дотримання режиму на 80% і менше вважається негативним, оскільки швидко призводить до резистентності до ліків.

Моніторинг резистентності до АРВ-препаратів

- Резистентність до АРВ-препаратів формується за умови здатності ВІЛ проходити свій життєвий цикл та розмножуватись за наявності АРВ-препаратів – одна з основних причин неефективності АРТ.
- Резистентність проявляється:
 - прогресуванням захворювання;
 - затримкою в рості (плоска крива росту) ;
 - розвитком уражень ЦНС та затримкою нервово-психічного розвитку;
 - наростанням імуносупресії;
 - наростанням вірусного навантаження.
- Чинники швидкого розвитку резистентності:
 - монотерапія;
 - порушення режиму приймання препаратів, низька прихильність;
 - зменшені дози препаратів.
 -

Визначення генотипної резистентності

- Визначення мутації ВІЛ, виявлення змін його генів, що кодують ферменти, в тому числі зворотну транскриптазу, протеазу.
- Тест виявляє резистентність тільки домінантних різновидів вірусу в організмі (більше 20%). Тривалість дослідження – 1-2 тижні. Недостатній досвід технічного проведення цього тесту може вплинути на результат. При вірусному навантаженні менше 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові дослідження неможливе.
- Трамбування результату потребує знання типів мутацій, що спричиняють стійкість вірусу до окремих препаратів, і потенційної перехресної резистентності до інших препаратів.

Перехресна резистентність

- Формування стійкості ВІЛ до одного препарату створює резистентність і до інших препаратів тієї ж групи.

Визначення фенотипної резистентності

- Оцінка можливості ВІЛ проходити свій життєвий цикл при різних концентраціях антиретровірусних препаратів.
- Дослідження відображає загальний ефект резистентності, включаючи множинні мутації. Під час дослідження визначають концентрацію препарату, що пригнічує реплікацію вірусу (inhibitory concentration – IC₅₀ чи IC₉₀). Співвідношення величин IC₅₀, отриманих у цьому тесті й у референтних вірусів, називають ступенем резистентності. Інтерпретація результату потребує допомоги фахівця. Тест технічно менш складний, але більш тривалий (приблизно 3 тижні), дорожчий, ніж визначення генотипної

резистентності. Виявляє резистентність тільки домінантних різновидів вірусу (більше 20%). Проведення дослідження неможливе при вірусному навантаженні менше 500 – 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові.

Показання для дослідження резистентності

- Стійкість до препаратів (резистентність) досліджують при неефективності АРТ перед вибором нової схеми лікування.

Протипоказання для дослідження резистентності

- Визначення стійкості до АРВ-препаратів не проводять:
 - перед початком першого курсу АРТ;
 - якщо після відміни АРТ пройшло більше 2 тижнів.

Критерії неефективності АРТ

- Низька прихильність, неадекватний рівень ліків у крові, недостатня потужність схеми АРТ призводять до розвитку стійкості ВІЛ до препаратів та до неефективності лікування.
- Визначення терапевтичної неефективності першої лінії АРТ проводиться не раніше 24 тижнів від початку прийому АРВ-препаратів за умови ретельної перевірки прихильності, адекватності доз та режиму прийому ліків.
- Неефективність терапії включає клінічні, імунологічні та вірусологічні критерії.

Клінічні критерії неефективності АРТ

- Розвиток нових захворювань, що відносяться до III чи IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції (за класифікацією ВООЗ, 2006), або їх повернення не менш ніж через 24 тижня після початку першої лінії АРВТ.
- Зниження чи недостатні темпи росту у дітей, незважаючи на адекватне харчування і відсутність інших несприятливих факторів або захворювань.
- Прогресуюче погіршення функції ЦНС:
 - затримка росту головного мозку;
 - погіршення когнітивної функції (встановлюється на підставі психометричного тестування);
 - клінічні ознаки порушення рухових функцій;
 - втрата навичок.
- Маніфестація нових опортуністичних інфекцій чи малігнізації, рецидивів стійкого до лікування орального кандидозу або кандидозного езофагіту.
- Клінічне прогресування необхідно диференціювати з синдромом імунної реконституції, який частіше спостерігається у дорослих, коли АРТ починається в стані глибокої імуносупресії.
- Синдром імунної реконституції супроводжується розвитком опортуністичних інфекцій протягом перших 3 - 6 місяців після початку

АРТ на фоні швидкого відновлення кількості CD4-лімфоцитів.

Імунологічні критерії неефективності АРТ

Імунологічна неефективність терапії може бути первинною і вторинною. При **первинній** імунологічній неефективності кількість CD4⁺ залишається низькою і протягом лікування не перевищує граничні значення вікових показників, що використовуються як критерії для початку АРТ.

Вторинна імунологічна неефективність характеризується зростанням показників CD4 після початку АРТ з подальшим зниженням їх рівня нижче граничних значень вікових показників, що використовуються як критерії для початку АРТ. Таким чином, визначення імунологічної неефективності базується на даних аналізу динаміки показників CD4-лімфоцитів.

- Розвиток важкого ступеня імуносупресії (з урахуванням віку) після періоду імунного відновлення.
- Повільне прогресування (більше шести місяців) імуносупресії до нового рівня (з урахуванням віку дитини), що підтверджено двома дослідженнями.
- Швидке зниження (до 6 місяців) рівня CD4⁺ нижче граничного значення важкого ступеня вікової імуносупресії.

Вірусологічні критерії неефективності АРВТ

- У дітей, що одержують 2 НІЗТ + 1 ІП через 8 – 12 тижнів лікування, спостерігається зниження базового рівня вірусного навантаження приблизно у 10 разів ($1,0 \log_{10}$), а в дітей, що одержують слабшу за свою дією АРТ, зниження вірусного навантаження менш ніж у 5 разів ($0,7 \log_{10}$) у порівнянні з базовим рівнем.
- Через 4 – 6 місяців після початку АРТ вірусне навантаження не знижується до рівня, що не виявляється.
- Після періоду рівня вірусного навантаження, що не виявлявся, РНК ВІЛ визначається в плазмі крові.
- У дітей віком від 2 років спостерігається підвищення вірусного навантаження більш ніж у 3 рази (більше $0,5 \log_{10}$), а у дітей віком до 2 років підвищення вірусного навантаження більш ніж у 5 разів (більше $0,7 \log_{10}$).

Друга лінія АРТ

- Доцільність заміни першої лінії АРТ на схему другої лінії може розглядатись не раніше, як після 24 тижнів від початку АРТ на підставі встановлення неефективності лікування.
- Схема другої лінії включає три нових АРВ-препарати.
- Рекомендації щодо вибору препаратів другої лінії наведено в таблиці 6.

Рекомендації щодо вибору другої лінії АРТ

Таблиця 6

Перша лінія АРВТ	Друга лінія АРТ	
2 НІЗТ¹ + 1 ННІЗТ	2 НІЗТ¹ + 1 ІІ	
AZT+ 3TC + NVP(EFV)	DDI ² + ABC	LPV/r ⁴ або
D4T+ 3TC + NVP(EFV)		SQV/r ⁵ або
ABC + 3TC+ NVP(EFV)	DDI ² + AZT	NFV ⁶
2 НІЗТ¹ + 1 ІІ	2 НІЗТ¹ + 1 ННІЗТ	
AZT+ 3TC + LPV/r(NFV)	DDI ² + ABC	LPV/r ⁴ або
D4T+ 3TC + LPV/r(NFV)		EFV ³ або
ABC + 3TC+ LPV/r(NFV)	DDI ² + AZT	NVP
3 НІЗТ	1 НІЗТ+ 1 ННІЗТ+1 ІІ	
AZT+ 3TC + ABC	DDI ² + EFV ³ або	LPV/r ⁴ або SQV/r ⁵ або
D 4T+ 3TC + ABC	DDI ² + NVP	NFV ⁶

Примітки.

1. Не виключається використання 3TC у другій лінії АРТ.
2. DDI слід приймати на порожній шлунок.
3. EFV не призначають дітям у віці до 3 років та сексуально активним дівчатам підліткового віку, якщо вони не використовують адекватні контрацептивні заходи або вагітні.
4. LPV/r доступний як у капсульній, так і у рідкій формі. Під час заміни першої лінії терапії з використанням LPV/r на другу лінію терапії, LPV/r може замінюватись на LPV/r, оскільки розвиток стійкості до препарату не доведено.
5. SQV/r – потребує реєстрації в Україні, не призначають дітям з масою тіла <25 кг .
6. NFV (без бустера) можна не зберігати в холодильнику, приймати з їжею.

Стратегія у випадку неефективності схем другої лінії АРТ

Мультирезистентність до АРВ-препаратів у дітей є новою проблемою, актуальність якої інтенсивно зростає в розвинутих західних країнах, де накопичено великий досвід використання АРВ-препаратів. Дані щодо нових терапевтичних можливостей обмежені, що ускладнює пошук рішення стосовно оптимізації схеми проведення АРТ дитині.

Існують декілька стратегічних підходів, які включають:

- долучення до схеми АРТ нового препарату (наприклад enfurvirtide – T20);
- повторне використання АРВ-препаратів;
- структуровані переривання лікування;
- продовження поточної терапії до появи доступності інших препаратів.

Слід зазначити, що прийняття рішення стосовно режиму АРТ в таких ситуаціях є складним і вимагає консультації досвідчених фахівців з питань ВІЛ-інфекції у дітей в спеціалізованих ЛПЗ IV рівня.

Додаток 1
до розділу «Відбір і підготовка дітей до АРТ»
Клінічного протоколу протокол з антиретровірусного
лікування та здійснення медичного спостереження
за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію,
затвердженого наказом МОЗ 13.04.2007 № 182

Класифікація імуносупресії у дітей (ВООЗ, 2006 р.)

Стадія імуносупресії, що асоціюється з ВІЛ-інфекцією	Значення CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів залежно від віку			
	<11 міс (%)	12 – 35 міс (%)	36 – 59 міс (%)	≥5 років (в 1 мкл)
Немає/незначна	> 35	> 30	> 25	> 500
Легка	30–35	25–30	20 – 25	350–499
Середньо важка	25–30	20–25	15–20	200–349
Важка	<25	<20	<15	<200 чи <15%

Додаток 2

до розділу «Відбір і підготовка дітей до АРТ»
 Клінічного протоколу протокол з антиретровірусного
 лікування та здійснення медичного спостереження
 за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію,
 затвердженого наказом МОЗ 13.04.2007 № 182

Ризик прогресування ВІЛ-інфекції до стадії СНІДу та ризик смерті у дітей в найближчі 12 місяців залежно від кількості CD4-лімфоцитів

Вік	CD4 ⁺ 5%		CD4 ⁺ 10%		CD4 ⁺ 15%		CD4 ⁺ 20%		CD4 ⁺ 25%		CD4 ⁺ 30%		CD4 ⁺ 35%	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
3 місяці	71	56	60	39	49	27	40	19	34	14	28	10	25	8
6 місяців	65	47	51	30	40	19	31	12	25	9	20	6	18	5
1 рік	56	36	40	20	29	12	21	7	16	4	13	3	11	3
2 роки	46	26	29	12	18	6	12	3	9	2	7	1	6	1
3 роки	39	20	22	8	13	4	8	2	6	1	5	<1	5	<1
4 роки	34	16	18	6	10	3	6	1	4	<1	4	<1	4	<1
5 років	31	14	15	5	8	2	5	<1	4	<1	3	<1	3	<1
6 років	28	12	12	4	6	1	4	<1	3	<1	3	<1	3	<1
7 років	26	11	11	3	5	1	3	<1	3	<1	2	<1	2	<1
8 років	24	10	9	3	4	<1	3	<1	2	<1	2	<1	2	<1
9 років	22	9	8	2	4	<1	2	<1	2	<1	2	<1	2	<1
10 років	20	8	7	2	3	<1	2	<1	2	<1	2	<1	2	<1

Примітки: 1 – ризик розвитку СНІДу (%); 2 – ризик смерті (%).

Додаток 3

до розділу «Антиретровірусна препарати»
Клінічного протоколу протокол з антиретровірусного
лікування та здійснення медичного спостереження
за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію,
затвердженого наказом МОЗ 13.04.2007 № 182

Характеристика АРВ-препаратів

Характеристика нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ)

Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску	Рекомендації з дозування	Рекомендації з прийому	Основні токсичні ефекти
Зидовудин (азидотимідин) Ретровір® (ZDV, AZT)^{1,2}. <i>Капсули по 100 мг, таблетки по 300 мг, розчин для введення у вену по 10 мг у 1 мл, сироп для прийому внутрішньо по 10 мг у 1 мл</i>	• Новонародженим і дітям у віці до 90 днів: внутрішньо по 2 мг/кг кожні 6 годин, у вену по 1,5 мг/кг кожні 6 годин. • Недоношеним: 1,5 мг/кг кожні 12 годин від народження до 2 тижнів; 2 мг/кг кожні 8 годин після 2 тижнів. Педіатричні дози: внутрішньо 360 мг/м² на добу в 2 прийоми; у вену (струминно) по 120 мг/м² кожні 6 годин; у вену (краплинно) по 20 мг/м² за 1 годину.	• Можна приймати під час їжі, але краще за 30 хв. до або через 1 годину після їжі. • Діти старшого віку погано переносять великий об'єм сиропу. • У пацієнтів з вираженим порушенням функції нирок потрібно зменшити дозу. • При ВІЛ-енцефалопатії потрібно збільшити дозу в 2 рази. • При вираженій гранулоцитопенії чи анемії призначати еритропоєтин, філграстим. • Не застосовувати разом з D4T.	• Поширені: пригнічення функції кісткового мозку, включаючи гранулоцитопенію й анемію; нудота, блювання, головний біль, порушення сну, астенія. • Менш поширені: міопатія, міозит і токсичний вплив на печінку. • Рідко: лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки.

Диданозин Відекс[®] або Відекс ЕС[®] (DDI). <i>Жувальні таблетки з буфером по 25, 50, 100, 150, 200 мг; порошок з буфером для розчинів, що приймають внутрішньо, по 100, 167, 250 мг; капсули з ентеросолюбильною оболонкою по 400 мг</i>	• Новонародженим і дітям у віці до 90 днів: по 50 мг/м² кожні 12 годин. • Педіатрична доза: внутрішньо 120 мг/м² 2 рази на добу. Діапазон доз 90 – 150 мг/м² кожні 12 годин (вищі дози можуть бути призначені при ураженні ЦНС). Дітям старшого віку: при масі тіла більше 60 кг: по 200 мг 2 рази на добу (таблетки), по 250 мг 2 рази на добу (порошок), по 400 мг 1 раз на добу (таблетки або капсули); при масі тіла менше 60 кг: по 125 мг 2 рази на добу.	• Приймати на порожній шлунок. • Розчин перед уживанням збовтувати. • Розчин зберігати в холодильнику Розчин придатний до вживання протягом 30 діб. • При прийомі жувальних таблеток для забезпечення належної дії буфера потрібен прийом щонайменше 2 таблеток (тобто, якщо доза для дітей 50 мг, слід приймати 2 таблетки по 25 мг, а не 1 таблетку по 50 мг).	• Поширені: діарея, біль у животі, нудота і блювання. • Менш поширені: периферична нейропатія (виникнення залежить від дози), електролітні порушення й уремія; лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки • Рідко: панкреатит (виникнення залежить від дози, менш розповсюджений у дітей, ніж у дорослих), підвищений рівень ферментів печінки і депігментація сітківки.
Ставудин Зерит[®] (D4T). <i>Капсули по 15, 20, 30, 40 мг, розчин для</i>	• Доза для новонароджених вивчається. • Педіатрична доза: по 1 мг/кг кожні 12 годин при масі тіла менше 30	• Можна приймати під час їжі. • При порушенні функції нирок зменшувати дозу. • Не застосовувати разом з ZDV. • Розчин перед уживанням	• Більш поширені: головний біль, нудота, блювання, висипання на шкірі. • Менш поширені: периферична нейропатія; панкреатит; лактат-

<i>приймання внутрішньо по 1 мг у 1 мл</i>	кг; по 30 мг 2 рази на добу при масі тіла 30 – 60 кг; по 40 мг 2 рази на добу при масі тіла більше 60 кг.	збовтувати. • Розчин зберігати в холодильнику. • Розчин залишається стабільним протягом 30 діб.	ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки. • Рідко: підвищення рівня ферментів печінки.
Ламівудин Епівір® (ЗТС)^{1,2}. <i>Таблетки по 150 мг, розчин для приймання внутрішньо по 10 мг у 1 мл</i>	• Доза для новонароджених: по 2 мг/кг 2 рази на добу. • Педіатрична доза: по 4 мг/кг 2 рази на добу; при масі тіла 50 кг і більше – 150 мг 2 рази на добу.	• Можна приймати під час їжі. • Розчин для застосування внутрішньо слід зберігати при кімнатній температурі. • При порушенні функції нирок зменшувати дозу.	• Токсичність мінімальна. • Поширені: головний біль, утома, нудота, діарея, висипання на шкірі, біль у животі. • Менш поширені: панкреатит (спостерігається у дітей при прийманні декількох препаратів), периферична нейропатія, гранулоцитопенія, підвищення рівня ферментів печінки, лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки.
Абакавір Зіаген™ (АВС)². <i>Таблетки по 300 мг, розчин для приймання внутрішньо по 10 мг у 1 мл</i>	• Не застосовувати у дітей віком до 3 місяців (вивчають дозу по 8 мг/кг 2 рази на добу). • Педіатрична доза: по 8 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – по 300 мг 2 рази на добу.	• Вживання не залежить від прийому їжі. • Алкоголь збільшує рівень АВС в організмі на 41%. • Батьків треба попередити про можливість реакції гіперчутливості. • У разі виникнення реакції	• Поширені: нудота, блювання, висока температура, головний біль, діарея, висип і анорексія, стомлюваність. • Менш поширені: реакція гіперчутливості (в 1 – 5% пацієнтів у перші 6 тижнів приймання препарату), можливо з летальним наслідком; симптоми:

		гіперчутливості приймання препарату відмінити і ніколи не відновлювати.	гіпертермія, втома, нездужання, нудота, блювання, діарея, біль у животі, горлі, кашель, задишка, виразки слизових оболонок, висип на шкірі, порушення функції печінки, підвищення рівня креатинфосфокінази, креатиніну і лімфопенія. Рідко: лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки, панкреатит, підвищений рівень ферментів печінки, глюкози, тригліцеридів.
--	--	---	---

*Примітка.*¹ Комбівір містить 300 мг ZDV і 150 мг 3TC.

² Тризівір містить 300 мг ZDV, 150 мг 3TC і 300 мг ABC.

Ці препарати дозволені для застосування у підлітків і дорослих, але не рекомендують застосовувати у дітей віком до 12 років, оскільки їхнє дозування розраховане на дорослих.

Характеристика ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ)¹

Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форма випуску	Рекомендації з дозування	Рекомендації з приймання	Основні токсичні ефекти
Невірапін Віраму[®] (NVP).	Доза для дітей від 0 до 2 місяців вивчається: по 5 мг/кг чи по 120 мг/м² 1	- Можна приймати під час їжі. - Суспензію збовтувати перед уживанням.	Поширені: висип² на шкірі (іноді сильно виражений, може бути стан, що загрожує життю,

<i>Таблетки по 200 мг, розчин для застосування внутрішньо по 10 мг у 1 мл</i>	раз на добу протягом 14 діб, потім по 120 мг/м² кожні 12 годин протягом 14 діб, потім по 200 мг/м² кожні 12 годин. Педіатрична доза: по 200 мг/м² кожні 12 годин. Починати терапію з дози 200 мг/м² 1 раз на добу протягом 2 тижнів. Через 2 тижні збільшити дозу до 200 мг/м² кожні 12 годин, якщо немає висипки чи інших несприятливих ефектів.	- Суспензію зберігати при кімнатній температурі. - Контролювати функцію печінки. - Батьків треба попередити про можливість висипу на шкірі. - Не підвищувати дозу, якщо є висип на шкірі. - Якщо в пацієнта з'являється сильне висипання чи висип супроводжується високою температурою, ураженням слизових оболонок рота, кон'юнктивітом чи пухирями на шкірі, NVP потрібно відмінити.	включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермоліз), гіпертермія, нудота, головний біль і порушення функції печінки. Менш поширені: токсичний гепатит, загальне нездужання.
Іфавіренц Суствива™ (EFV). <i>Капсули по 50, 100, 200 мг, таблетки по 600 мг</i>	- Немає даних про дозу для немовлят і дітей віком до 3 років. - Педіатрична доза: 15 мг/кг 1 раз на добу або при масі тіла: 10 – 14,9 кг – 200 мг; 15 – 19,9 кг – 250 мг; 20 – 24,9 кг – 300 мг; 25 – 32,9 кг – 350 мг; 33 – 39,9 кг – 400 мг;	- Жирна їжа збільшує концентрацію EFV в крові: капсул – на 39%, таблеток на – 79%. - EFV можна приймати під час їжі, але потрібно уникати приймання з дуже жирною їжею через загрозу підвищеної абсорбції. - Вміст капсул можна додавати в питво чи їжу. - Має перцевий смак, для його	Поширені: висип², порушення з боку ЦНС (сонливість, безсоння, зниження уваги, порушення пам'яті, депресія, галюцинації, ейфорія); збільшення рівня трансаміназ; тератогенний вплив (доведений у мавп).

	40 кг і більше – 600 мг.	маскування використовують виноградне желе. • Протягом перших 2 – 4 тижнів терапії для зниження побічного впливу на ЦНС рекомендують приймати на ніч.	
--	--------------------------	---	--

Примітки. ¹DLV – схвалений для застосування в підлітків і дорослих, але не рекомендується для дітей до 12 років.

²При проведенні досліджень препаратів групи ННІЗТ була відзначена поява висипки в 7 – 20% пацієнтів, що приймали NVP, у 1,7% пацієнтів, що приймали EFV; синдром Стівенса – Джонсона відзначався рідко.

Характеристика інгібіторів протеази (ІІІ)

Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форма випуску	Рекоменації щодо дозуванню	Рекоменації щодо приймання	Основні токсичні ефекти
Індінавір Криксиван® (IDV). <i>Капсули</i> по 200, 333, 400 мг	• У немовлят не застосовують. • Педіатрична доза: вивчають по 500 мг/м² кожні 8 годин. Для дітей з малою площею поверхні тіла – по 300 – 400 мг/м² кожні 8 годин.	• Приймати за 1 годину до їжі або через 2 години після їжі (або можна приймати з легкою їжею) • Приймати окремо від ddI з буфером з інтервалом в 1 годину; з відексом ЕС приймати разом. • Для зниження ризику нефролітіазу – слід пити велику кількість рідини, за винятком мінеральної води. • При печінковій недостатності	• Поширені: нудота, біль в животі, головний біль, металевий смак, запаморочення і безсимптомна гіпербілірубінемія (10%). • Менш поширені: нефролітіаз (4%), загострення хронічних захворювань печінки. • Рідко: спонтанні кровотечі в хворих на гемофілію,

		знижувати дозу. • Зберігати при кімнатній температурі. • Капсули чутливі до вологи – зберігати у фабричному упакованні з речовиною, що осушує.	гіперглікемія, кетоацидоз, цукровий діабет, гемолітична анемія.
итонавір Норвір® (RTV). Капсули по 100 мг, розчин для приймання внутрішньо по 600 мг у 7,5 мл	• Доза для новонароджених вивчається. • Педіатрична доза: по 400 мг/м² кожні 12 годин. Для зменшення нудоти і (або) блювання почати з дози по 250 мг/м² кожні 12 годин, поступово збільшувати дозу до повної через 5 днів у міру переносимості.	• Приймати з їжею. Їжа збільшує рівень RTV на 15%. • Інтервал між прийомами з ddl 2 години. • Для підвищення переносимості RTV перед прийманням: а) змішувати розчин для застосування внутрішньо з молоком, какао, пудингом або морозивом; б) ссати лід, морозиво, частково заморожений апельсиновий або виноградний сік; в) захищати порожнину рота арахісовою олією; після приймання дати сир чи жувальну гумку. • Зберігати капсули в холодильнику; розчин для приймання внутрішньо – при кімнатній температурі протягом 30	• Поширені: нудота, блювання, діарея, головний біль, біль у животі й анорексія. • Менш поширені: парестезія навколо порожнини рота, підвищення рівня печінкових ферментів. • Рідко: спонтанні кровотечі в хворих на гемофілію, панкреатит, підвищені рівні тригліцеридів і холестерину, гіперглікемія, кетоацидоз, цукровий діабет і гепатит.

		доби.	
Нельфінавір Вірасепт® (NFV). <i>Таблетки по 250 мг, порошок для приймання внутрішньо 50 мг у 1 мл</i>	• Новонародженим: по 40 мг/кг кожні 12 годин. • Педіатрична доза: для дітей першого року життя – 75 мг/кг 2 рази на добу; для дітей у віці до 13 років по 60 мг/кг 2 рази на добу.	• Приймати з жирною їжею. • Приймати за 2 години до або через 1 годину після ddI. • Порошок можна змішувати з водою, молоком, морозивом чи молочною сумішшю (термін зберігання до 6 годин). • Не змішувати з кислою їжею або соком, виходить поганий смак. • Не наливати воду в пляшку з порошком; порошок погано розчиняється. • Таблетки легко розчиняються у воді і змішуються з молоком або какао; таблетки також можна подрібнювати і приймати з їжею. • Зберігати при кімнатній температурі	• Поширені: діарея. • Менш поширені: астения, біль у животі, висипка і загострення хронічних захворювань печінки. • Рідко: спонтанні кровотечі в хворих на гемофілію, гіперглікемія, кетоацидоз і цукровий діабет.
Саквінавір¹ Фортоваза™ (SQV). <i>Капсули по 200 мг</i>	• Доза для немовлят: невідома. • Педіатрична доза: вивчають по 50 мг/кг кожні 8 годин як єдиний препарат групи ІІІ; по 33 мг/кг кожні 8 годин при призначенні у поєднанні з	• Приймати з основними прийомами їжі. • Їжа збільшує рівень SQV у 6 разів. • Зберігати в холодильнику або при кімнатній температурі не більш 3 місяців.	• Поширені: діарея, головний біль, нудота, парестезія і шкірна висипка. • Менш поширені: загострення хронічних захворювань печінки.

	NFV.	• Приймання підвищує фоточутливість шкіри.	• Рідко: кровотечі в хворих на гемофілію, гіперглікемія, кетоацидоз, цукровий діабет.
Ампренавір Агенераза™ (APV). <i>Капсули по 50, 150 мг, розчин для приймання внутрішньо по 15 мг у 1 мл</i>	• Не рекомендують дітям віком до 3 років. • Педіатрична доза: при масі тіла менше 50 кг: розчин для приймання внутрішньо по 22,5 мг/кг 2 рази на добу в денні години або по 17 мг/кг 3 рази на добу (максимальна доза 2800 мг); капсули по 20 мг/кг 2 рази на добу або по 15 мг/кг 3 рази на добу (максимальна доза 2400 мг).	• Не приймати з жирною їжею. • Приймати за 2 години до або через 1 годину після ddI. • Розчин для приймання внутрішньо містить пропіленгліколь і високу дозу вітаміну Е (46 МЕ в 1 мл); • Розчин протипоказаний вагітним жінкам і дітям до 3 років, а також при порушенні функцій печінки і нирок і при прийомі метронідазолу. • Зберігати при кімнатній температурі.	• Поширені: блювання, нудота, діарея, парестезія навколо рота, висипання на шкірі. • Менш поширені: тяжкий висип, включаючи синдром Стівенса-Джонсона в 1% пацієнтів. • Рідко: підвищення рівня холестерину, виникнення цукрового діабету, гіперглікемія, загострення раніше наявного цукрового діабету, гемолітична анемія, спонтанні кровотечі у хворих на гемофілію.
Лопінавір/Ритонавір Калетра™ (LPV/r). <i>Капсули містять LPV по 133,3 мг, RTV по 33,3 мг; розчин для приймання</i>	• Немає даних про дозування в дітей віком від 0 до 6 місяців. • Педіатрична доза (6 місяців – 12 років) для осіб, що не приймають одночасно NVP чи EFV: 7 – 14,9 кг - 12 мг/кг LPV/3 мг/кг RTV кожні 12 годин, 15 – 40 кг - 10 мг/кг LPV/2,5	• Жирна їжа підвищує засвоєння: капсул – на 48%, розчину – на 80%. • Приймати з їжею. • Приймати за 2 години до або через 1 годину після ddI. • Розчин для приймання внутрішньо містить 42% алкоголю.	• Поширені: діарея, головний біль, астения, нудота і блювання. • Менш поширені: гіперліпідемія, висипання на шкірі при прийманні з іншими антиретровірусними препаратами. • Рідко: спонтанні кровотечі в

<i>внутришньо</i> містить LPV по 80 мг, RTV по 20 мг у 1 мл	мг/кг RTV кожні 12 годин. Більше 40 кг - 400 мг LPV/100 мг RTV (3 капсули чи 5 мл) кожні 12 годин. Чи 230 мг/м² LPV /57,5 мг/м² RTV кожні 12 годин , максимум 400 мг LPV/100 мг RTV. • Педіатрична доза (6 місяців – 12 років) для тих, хто приймає LPV разом з NVP чи EFV): 7 – 14,9 кг - 13 мг/кг LPV /3,25 мг/кг RTV кожні 12 годин 15 – 50 кг - 11 мг/кг LPV / 2,75 мг/кг RTV кожні 12 годин, Більше 50 кг - 533 мг LPV /133 мг RTV (4 капсули чи 6,5 мл) кожні 12 годин з їжею . Чи 300 мг/м² LPV /75 мг/м² RTV кожні 12 годин, максимальна доза 533 мг LPV / 133 мг RTV.	• Зберігати в холодильнику – весь термін придатності, при кімнатній температурі – до 2 місяців.	хворих на гемофілію, панкреатит, гіперглікемія, кетоацидоз, цукровий діабет, гепатит.
--	--	---	--

*Примітка:*¹ Саквінавір Інвіраза™ у дітей не застосовують.

Додаток 4

до розділу «Побічні явища ускладнення АРТ та
їх лікування» Клінічного протоколу протокол з
антиретровірусного лікування та здійснення медичного
спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію,
затвердженого наказом МОЗ 13.04.2007 № 182

Клінічні прояви токсичної дії АРВ-препаратів, діагностика і тактика ведення пацієнтів

Побічний ефект	Препарат(и), що викликають такий побічний ефект	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
54			
Гострі важкі побічні ефекти АРВ препаратів			
Гострий гепатит	NVP; рідше EFV; ще рідше ZDV, DDI, D4T (<1%); ІП (найчастіше RTV)	Жовтяниця, збільшення печінки, симптоми з боку травного тракту, стомлюваність, втрата апетиту; гепатит, зумовлений прийманням NVP, може супроводжуватися симптомами алергічної реакції (висип, загальні симптоми, еозинофілія)	- Слід регулярно визначати рівень АЛТ, АСТ, білірубіну. - Не відміняти АРВТ, якщо рівень зростання трансаміназ легкого та середньо тяжкого ступеню. - У разі наявності реакції гіперчутливості NVP слід відмінити. - Рекомендації щодо заміни препаратів у табл.5.
Гострий панкреатит	DDI, D4T; 3TC (нечасто)	Нудота, блювання, біль в животі	- Слід визначати рівень панкреатичної амілази та ліпази в сироватці крові. - Припинити приймати всі АРВ препарати до зникнення симптомів. - Після стабілізації стану почати нову схему АРВТ із новим НІЗТ, що не має токсичної дії на підшлункову залозу (наприклад, ZDV, ABC).
Лактат-ацидоз	Усі НІЗТ	Перші клінічні прояви лактат-ацидозу можуть бути найрізноманітнішими: у продромальному періоді можуть розвиватися загальна слабкість і стомлюваність, розлади травного тракту (нудота, блювання, діарея, біль в животі, гепатомегалія, втрата апетиту і невмотивована втрата маси тіла), розлади дихання (хекання, задишка) або неврологічні симптоми (судоми, втрата свідомості)	- Слід визначати рівень лактату, креатининфосфокінази, АЛТ, АСТ, ЛДГ у сироватці крові. - Припинити приймати всі АРВ препарати; після повного припинення АРВТ симптоми можуть зберігатися або посилюватися. - Підтримуюча та патогенетична терапія. - Для поновлення АРВТ вибирають схему,⁵⁴ що включає один ІП, один ННІЗТ і, можливо, ABC.

Перелік умовних скорочень

АРВ – антиретровірусна(-ий, -е)
АРТ – антиретровірусна терапія
ВААРТ – високоактивна антиретровірусна терапія
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ШВЛ – штучна вентиляція легень
ІІ – інгібітори протеази
ІФА – імуноферментний аналіз
КІЗ – кабінет інфекційних захворювань
ЛІП/ЛІГ – лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія і легенева лімфоїдна гіперплазія
ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад
НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ВЛ – волохатоклітинна лейкоплакія
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
ТБ – туберкульоз
ЗТС – ламівудин
АВС – абакавір
АРВ – ампренавір
CD4⁺-лімфоцити – клітини, що мають відповідні CD-рецептори
D4T – ставудин
ddC – зальцитабін
DDI – диданозин
DLV – делавирдин
EFV – ефавіренс
IDV – індинавір
LPV/г – лопінавір/ритонавір
NFV – нельфінавір
NVP – невірапін
RTV – ритонавір
SQV – саквінавір
TDF – тенофовір
ZDV – зидовудин (син. азидотимідин – AZT)